

**PENGARUH KONSENTRASI LARUTAN MADU LEBAH HUTAN
(*Apis dorsata*) TERHADAP HAMBATAN PERTUMBUHAN
BAKTERI *Porphyromonas gingivalis* DOMINAN
GINGIVITIS (Kajian *in vitro*)**

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA



PUBLIKASI ILMIAH

Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I pada
Jurusan Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi

Oleh :

RIZKY NURLAILATUL WACHIDAH

J520120008

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2016**

HALAMAN PERSETUJUAN

**PENGARUH KONSENTRASI LARUTAN MADU LEBAH HUTAN
(*Apis dorsata*) TERHADAP HAMBATAN PERTUMBUHAN
BAKTERI *Porphyromonas gingivalis* DOMINAN
GINGIVITIS (Kajian *in vitro*)**

PUBLIKASI ILMIAH

Oleh:

RIZKY NURLAILATUL WACHIDAH

J520120008

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



dr. Mahmud Kholifa, MDSc

NIK. 996

HALAMAN PENGESAHAN

**PENGARUH KONSENTRASI LARUTAN MADU LEBAH HUTAN
(*Apis dorsata*) TERHADAP HAMBATAN PERTUMBUHAN
BAKTERI *Porphyromonas gingivalis* DOMINAN
GINGIVITIS (Kajian *in vitro*)**

OLEH:

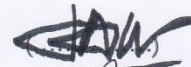

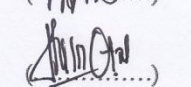
RIZKY NURLAILATUL WACHIDAH

J520120008

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Muhammadiyah Surakarta pada Hari Kamis, 21 Juli 2016 dan
dinyatakan telah memenuhi syarat

Dewan penguji

1. drg. Soetomo Nawawi, DPH dent, Sp. Perio (K)
(Ketua Dewan Penguji)
2. drg. Mahmud Kholifa, MDSc
(Anggota 1 Dewan Penguji)
3. drg. Retno Sari
(Anggota II Dewan Penguji)


(.....)

(.....)

(.....)



Dekan,


drg. Soetomo Nawawi, DPH dent, Sp. Perio (K)

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 01 Juli 2016

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Rizky Nurlailatul Wachidah', written over a light blue grid background.

Rizky Nurlailatul Wachidah

J520120008

**THE INFLUENCE OF CONCENTRATION FOREST HONEY BEE
SOLUTION (*Apis dorsata*) TO AGAINST GROWTH INHIBITION
OF BACTERIA *Porphyromonas gingivalis* DOMINANT
GINGIVITIS (*In vitro* studies)**

Wachidah Rizky Nurlailatul¹, Kholifa Mahmud², Sari Retno³
Student of Dentistry Faculty¹, Muhammadiyah University of Surakarta
Lecturer of Dentistry Faculty², Muhammadiyah University of Surakarta

ABSTRACT

Gingivitis was an inflammation of the gingiva caused by bacteria and result changes in shape, color and consistency without attachment loss. The main cause of gingivitis was the microorganisms found in dental plaque, one of which was *Porphyromonas gingivalis*. Gingivitis can be prevented by reducing plaque score effectively by mechanical means (brushing and flossing) or combined with chemical means (mouthwash). The used of natural materials can be an alternative material because chemicals feared causing toxicity. The forest honey bee solution that has been known which had antibacterial properties and widely consumed by public.

This study aimed to determine the influence of forest honey bee (*Apis dorsata*) solution against the bacteria *Porphyromonas gingivalis* growth inhibition dominant gingivitis.

This research was conducted with diffusion method was by measuring the diameter of the transparent zone around the wells petri dish. The suspension of the bacteria *Porphyromonas gingivalis* that has been rubbed on a petri dish by the addition of honey bees concentration of forest 15%, 30%, 60%, 90% and positive control (chlorhexidin). Fifth petri dishes were incubated at 37° C for 24 hours. Inhibition zone formed was measured using a vernier caliper with a precision of 0.02 mm.

The average zone of inhibition on research using a solution of honey bees forests concentration of 15% was 9,75mm, a concentration of 30% was 11,12mm, a concentration of 60% was 13,03mm and a concentration of 90% was 16,07mm.

Anova statistical test result obtained by the result of $p = 0.00$ ($p < 0.05$). The results showed the addition of honey bees concentration woods significant effect on growth inhibition of bacteria *Porphyromonas gingivalis* dominant gingivitis. LSD Post Hoc test showed $p = 0.00$ ($p < 0.05$), which means that any increased barriers to the growth of bacteria *Porphyromonas gingivalis* significantly.

The conclusion from this study that forest honey bees (*Apis dorsata*) solution effect the growth inhibiting of bacteria *Porphyromonas gingivalis* dominant gingivitis in vitro at concentrations of 15%, 30%, 60% and 90%.

Keywords: gingivitis, antibacterial, honey bees forest, the bacterium *Porphyromonas gingivalis*, growth inhibition.

**PENGARUH KONSENTRASI LARUTAN MADU LEBAH HUTAN
(*Apis dorsata*) TERHADAP HAMBATAN PERTUMBUHAN
BAKTERI *Porphyromonas gingivalis* DOMINAN
GINGIVITIS (Kajian *in vitro*)**

Wachidah Rizky Nurlailatul¹, Kholifa Mahmud², Sari Retno³
Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi¹, Universitas Muhammadiyah Surakarta
Dosen Pembimbing Fakultas Kedokteran Gigi², Universitas Muhammadiyah Surakarta

INTISARI

Gingivitis merupakan peradangan pada gingiva yang disebabkan bakteri dan mengakibatkan terjadinya perubahan bentuk, warna dan konsistensi tanpa disertai kehilangan perlekatan. Penyebab utama gingivitis adalah mikroorganisme yang ditemukan pada plak gigi, salah satunya yaitu *Porphyromonas gingivalis*. Gingivitis dapat dicegah dengan cara mengurangi skor plak secara efektif dengan cara mekanis (menyikat gigi dan *dental floss*) atau dikombinasikan dengan cara kimiawi (obat kumur). Penggunaan bahan alamiah dapat menjadi bahan alternatif karena bahan kimiawi dikhawatirkan dapat menyebabkan toksisitas. Larutan madu lebah hutan adalah jenis madu yang telah diketahui memiliki sifat antibakteri dan banyak dikonsumsi masyarakat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh larutan madu lebah hutan (*Apis dorsata*) terhadap hambatan pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis* dominan gingivitis.

Penelitian ini dilakukan dengan metode difusi yaitu dengan mengukur diameter zona bening di sekitar sumuran cawan petri. Suspensi bakteri *Porphyromonas gingivalis* yang telah diusapkan pada cawan petri diberi penambahan konsentrasi larutan madu lebah hutan 15%, 30%, 60%, 90% dan kontrol positif (*chlorhexidin*). Kelima piring petri diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Zona hambatan yang terbentuk diukur menggunakan jangka sorong dengan ketelitian 0,02 mm.

Rata-rata zona hambat pada hasil penelitian menggunakan larutan madu lebah hutan (*Apis dorsata*) konsentrasi 15% yaitu 9,75mm, konsentrasi 30% yaitu 11,12mm, konsentrasi 60% yaitu 13,03mm dan konsentrasi 90% yaitu 16,07mm.

Uji statistik Anava diperoleh hasil $p=0,00$ ($p<0,05$). Hasil ini menunjukkan penambahan konsentrasi larutan madu lebah hutan berpengaruh signifikan terhadap hambatan pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis* dominan gingivitis. Uji *Post Hoc* LSD menunjukkan nilai $p=0,00$ ($p<0,05$) yang menunjukkan setiap peningkatan hambatan pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis* secara signifikan.

Kesimpulan dari penelitian ini bahwa larutan madu lebah hutan (*Apis dorsata*) berpengaruh menghambat pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis* dominan gingivitis secara *in vitro* pada konsentrasi 15%, 30%, 60% dan 90%.

Kata kunci : gingivitis, antibakteri, madu lebah hutan, bakteri *Porphyromonas gingivalis*, hambatan pertumbuhan.

PENDAHULUAN

Salah satu masalah kesehatan, terutama pada kesehatan gigi dan mulut yang sering dijumpai masyarakat Indonesia adalah penyakit periodontal¹. Menurut penelitian hampir 50% dari jumlah populasi orang dewasa di dunia menderita penyakit periodontal². Prevalensi dan intensitas kejadian penyakit periodontal di Indonesia menduduki urutan kedua yaitu sebesar 96,58% dan ini menjadi masalah yang kurang disadari oleh masyarakat³. Penyakit periodontal merupakan penyakit yang tergolong serius seperti gingivitis, periodontitis dan penyakit periodontal destruktif⁴.

Tahap pertama penyakit periodontal yaitu gingivitis dan dipicu oleh pembentukan plak pada gigi. Gingivitis apabila tidak dirawat akan menyebabkan kerusakan yang lebih parah yaitu periodontitis dimana pada jaringan pendukung periodontal terjadi kerusakan³. Penyebab utama penyakit periodontal adalah mikroorganisme yang ditemukan pada plak gigi dan memegang peranan penting dalam terjadinya penyakit periodontal. Terdapat 10 jenis mikroorganisme yang dapat diklasifikasikan sebagai periodontal patogen seperti *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus milleri*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces naeslundii*, *Prevotella intermedia*, *Capnocytophaga spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Veillonella*, *Actinomycetecomitans*, dan *Porphyromonas gingivalis*⁴. Salah satu bakteri yang paling dominan berperan dalam inisiasi dan perkembangan pembentukan plak subgingiva adalah *Porphyromonas gingivalis*⁵.

Porphyromonas gingivalis adalah bakteri yang bersifat non motil, asakarolitik, pendek, pleomorfik, berbentuk batang, melanogenik dan bagian dari koloni bakteri *Black-pigmented gram-negative anaerobes*. Bakteri ini biasanya dapat ditemukan pada plak gigi⁶. Penyakit periodontal dapat dicegah secara preventif yaitu mengurangi skor plak secara efektif yang terdiri dari cara mekanis (menyikat gigi dan *dental floss*) atau dikombinasikan dengan cara kimiawi (obat kumur). Pengendalian pengurangan skor plak dapat juga dilakukan dengan bahan antibakteri yang memiliki kemampuan menghancurkan dan menghambat pertumbuhan bakteri⁷.

Bahan antibakteri harus memenuhi beberapa persyaratan di antaranya adalah tidak bersifat toksik bagi tubuh manusia tetapi bersifat letal bagi mikroorganisme, spektrum antibakteri harus luas yang dapat mematikan mikroba, resistensi rendah yaitu kurangnya kemampuan bakteri menjadi resisten terhadap agen bakteri dan memiliki substantivitas⁸. Pemanfaatan bahan alamiah yang mengandung bahan antibakteri memiliki dibandingkan bahan kimiawi sehingga dikembangkan bahan alami untuk mencegah suatu penyakit. Bahan alami yang paling sering digunakan dan dikonsumsi manusia adalah variasi yang diproduksi oleh lebah madu⁹.

Madu yang dihasilkan oleh lebah dapat digunakan sebagai obat tradisional, di Indonesia madu sangat beragam dan dibagi berdasarkan jenis tanaman yang menjadi sumber nektarnya. Madu memiliki beberapa komposisi yaitu terdiri atas air (17,2%), zat gula (81,3%) dan sisanya adalah asam amino, vitamin, mineral (besi, fosfor, magnesium, aluminium, natrium, kalsium dan kalium), enzim, hormon, zat bakterisida dan zat aromatik. Zat gula dalam madu memiliki komposisi yaitu fruktosa (38,19%), glukosa (31,28%), sukrosa (5%), maltose dan disakarida lain (6,83%). Madu memiliki kandungan vitamin C (asam askorbat), vitamin B6 (piridoksin), tiamin (B1), riboflavin (B2), niasin, asam pantotenat, biotin, asam folat dan vitamin K. Selain itu, madu memiliki kandungan asam organik yaitu asam asetat, asam butirat, format, suksinat, glikolat, malat, protutamat, sitrat dan piruvat¹⁰.

Madu mempunyai banyak manfaat dalam menyembuhkan penyakit, salah satunya adalah menghasilkan hidrogen peroksida (H_2O_2) yang berfungsi sebagai antibakteri, sehingga dapat dijadikan obat penyembuh luka bagi manusia. Hidrogen peroksida dalam madu berasal dari reaksi oksidasi glukosa, oksigen dan air, sehingga untuk mendapatkan hidrogen peroksida pada madu maka diperlukan pengenceran dengan air¹¹. *Apis dorsata* merupakan salah satu jenis lebah yang berhabitat di hutan Asia. Madu yang dihasilkan lebah ini masih alami karena didapatkan dari hutan yang tidak terpapar langsung oleh polusi udara sehingga kandungan airnya tinggi yaitu 24%-26%. Aktivitas antibakteri madu dilaporkan

memiliki efek terhadap kurang lebih 60 spesies bakteri, termasuk aerob dan anaerob, baik gram positif maupun negatif¹².

Hasil penelitian sebelumnya telah membuktikan aktivitas antibakteri dari madu Manuka terhadap tiga bakteri mulut yaitu *S. mutans*, *A. actinomycetemcomitans* dan *Porphyromonas gingivalis*. Sesuai penjelasan di atas diharapkan larutan madu lebah hutan dapat meningkatkan hambatan pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis* dominan gingivitis secara *in vitro*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental laboratorium murni dengan metode *post test only control group design*¹³. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Hewan UGM Yogyakarta pada bulan April 2016. Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan, 4 kelompok menggunakan larutan madu lebah hutan (*Apis dorsata*) konsentrasi 15%, 30%, 60%, 90% dan 1 kelompok perlakuan kontrol positif (*chlorhexidine*). Replikasi yang diperlukan dalam penelitian ini adalah 25 sampel.

Madu lebah hutan murni dilarutkan menggunakan akuades steril kemudian divortex. Larutan madu lebah hutan diencerkan menggunakan akuades steril pada konsentrasi 15%, 30%, 60% dan 90%. Bakteri *Porphyromonas gingivalis* yang digunakan dalam penelitian ini diambil dari biakan murni Balai Laboratorium Kesehatan Yogyakarta. Bakteri diinokulasi menggunakan cara swab dicelupkan dalam suspensi bakteri yang sesuai dengan standar Brown III, 10^8 CFU/ml.

Uji pengaruh terhadap hambatan bakteri *Porphyromonas gingivalis* ini menggunakan metode difusi sumuran, bakteri *Porphyromonas gingivalis* diusapkan pada masing-masing media MHA dengan menggunakan kapas lidi steril. Setiap media MHA dibuat 1 lubang sumuran dengan diameter 6mm, kemudian masing-masing sumuran diberi larutan madu lebah hutan konsentrasi 15%, 30%, 60%, 90% dengan menggunakan mikropipet dan 1 sumuran kontrol positif (*chlorhexidin*). Media MHA yang sudah diberi larutan madu lebah hutan dimasukkan ke dalam anaerobic jar, kemudian diinkubasi dalam inkubator pada

suhu 37°C selama 24 jam agar terjadi pertumbuhan koloni setelah itu dilakukan pengukuran zona bening dengan menggunakan jangka sorong ketelitian 0,02mm

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian pengaruh berbagai konsentrasi larutan madu lebah hutan (*Apis dorsata*) terhadap hambatan bakteri *Porphyromonas gingivalis* dominan gingivitis menunjukkan bahwa terdapat zona bening di sekitar sumuran yang telah diberikan larutan madu lebah hutan konsentrasi 15%, 30%, 60% dan 90%. Diameter zona hambat diukur dengan jangka sorong dengan ketelitian 0,02 mm. setiap sumuran dilakukan pengukuran sebanyak 3 kali kemudian didapatkan rerata. Nilai rerata dan simpangan baku diameter zona hambat pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis* ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Rerata dan simpangan baku diameter zona larutan madu lebah hutan konsentrasi 15%, 30%, 60%, 90% dan kontrol positif (mm)

Perlakuan	Mean±sd
<i>chlorhexidine</i>	10,24±0,131
15%	3,53±0,195
30%	5,39±0,215
60%	6,98±0,265
90%	9,36±0,175

Tabel 1 dapat diketahui bahwa larutan madu lebah hutan (*Apis dorsata*) berpengaruh menghambat pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis* pada keempat konsentrasi. Semakin tinggi konsentrasi madu yang diberikan, maka semakin besar zona hambatan yang terbentuk. Semakin besar zona hambatan menunjukkan kemampuan yang semakin kuat dalam menghambat pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis*. Hasil rata-rata dan simpangan baku zona hambat terkecil adalah 15% dan terbesar adalah konsentrasi 90%.

Data yang didapatkan dari perhitungan dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* ($p > 0,005$) menunjukkan bahwa semua kelompok data terdistribusi normal, kemudian dilakukan uji homogenitas dengan menggunakan *Levene's Test*

diperoleh nilai $p=0,409$ ($p>0,005$) yang berarti kelompok data tersebut homogen. Selanjutnya dilakukan uji Anava satu jalur dan hasilnya dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji Anava Satu Jalur

sumber variasi	JK	Df	RK	F	Sig
antar kelompok	153.248	4	38.312	939.990	0.000
dalam kelompok	0,815	20	0,041		
total	154.064	24			

Hasil uji Anava satu jalur menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p<0,05$) sehingga dapat diartikan terdapat perbedaan rerata pengaruh larutan madu lebah hutan konsentrasi 15%, 30%, 60% dan 90% terhadap hambatan bakteri *Porphyromonas gingivalis*. Selanjutnya untuk mengetahui signifikansi perbedaan rerata diameter zona hambat pertumbuhan bakteri pada tiap kelompok perlakuan dilakukan uji *Post Hoc* menggunakan *Least Significance Difference (LSD)* dan dapat dilihat hasilnya pada tabel berikut.

Tabel 3. Hasil uji *Post Hoc* LSD

perlakuan	15%	30%	60%	90%	chlorhexidine
15%		0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
30%	0,000*		0,000*	0,000*	0,000*
60%	0,000*	0,000*		0,000*	0,000*
90%	0,000*	0,000*	0,000*		0,000*
chlorhexidine	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	

Hasil uji *Post Hoc* *LSD* menunjukkan nilai ($p<0,05$) hal ini berarti terdapat perbedaan yang bermakna dan terdapat perbedaan zona hambat yang signifikan antara semua kelompok.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh berbagai konsentrasi larutan madu lebah hutan (*Apis dorsata*) terhadap hambatan bakteri *Porphyromonas gingivalis* dominan gingivitis. Kelompok perlakuan larutan madu lebah hutan konsentrasi 15%, 30%, 60% dan 90% terjadi peningkatan rata-rata zona hambat. Terjadinya rata-rata peningkatan zona hambat dikarenakan

kandungan dari madu lebah hutan yaitu fenol seperti tanin dan flavonoid serta hidrogen peroksida (H_2O_2) menghasilkan efek terapi antibakteri.

Faktor yang menyebabkan madu memiliki aktivitas antibakteri antara lain, keasaman, fitokimia, tekanan osmotik dan hidrogen peroksida. Keasaman mempengaruhi aktivitas proteolitik *Porphyromonas gingivalis* yang optimal pada pH 7,5 - 8,0. Kadar pH yang dimiliki madu 3,2 - 4,5 cukup rendah untuk menghambat pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis* yang hanya dapat hidup dalam pH 6,5 - 7,0 dan kandungan protein yang rendah sehingga madu dapat membatasi jumlah air yang tersedia untuk menghalangi pertumbuhan mikroorganisme berkembangbiak¹⁴.

Faktor fitokimia dijelaskan sebagai faktor antibakteri non peroksida yang termasuk fenol kompleks seperti flavonoid dan tanin. Flavonoid didapatkan dari material resin yang dikumpulkan lebah dari eksudat tanaman dan digunakan sebagai antibakteri pada sarang lebah. Hambatan pertumbuhan bakteri gram positif dan negatif juga diketahui dipengaruhi oleh antioksidan fenolik (Taormina dkk., 2001). Mekanisme kerja flavonoid yaitu dengan cara merusak permeabilitas dinding sel, mikrosom dan lisosom oleh interaksi antara flavonoid dengan DNA, serta menghambat motilitas bakteri. Gugusan hidroksil yang dimiliki pada struktur senyawa flavonoid dapat merubah komponen organik dan transport organik dan transpor nutrisi yang memberikan efek mematikan bagi bakteri¹⁴.

Aktivitas antibiotika madu juga berkaitan dengan proses osmotiknya. Madu merupakan larutan gula supersaturasi yang memiliki kandungan utama berupa D-fruktosa, D-glukosa, sukrosa, maltose, dan gula lainnya. D-glukosa yang terdapat di madu diubah oleh glukose oksidase menjadi asam glutamat dan hidrogen peroksida. Hal ini menyebabkan terlepasnya secara perlahan hidrogen peroksida dalam jumlah tertentu, yang bersifat antibakteri namun tidak merusak jaringan. Interaksi antara molekul gula dengan molekul air meninggalkan molekul air yang sangat sedikit untuk pertumbuhan bakteri, sehingga pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis* terhambat¹².

Porphyromonas gingivalis merupakan bakteri yang memiliki respon adaptif terhadap stress oksidatif ketika terpapar oleh hidrogen peroksida yang dimiliki

oleh madu tetapi efek osmotik dan senyawa non peroksida seperti fenol juga berperan penting dalam hambatan bakteri¹⁶.

Setiap penambahan konsentrasi larutan madu lebah hutan menghasilkan peningkatan hambatan pertumbuhan bakteri *Porphyromonas gingivalis*. Efektivitas suatu antibakteri dipengaruhi oleh konsentrasi zat yang diberikan, meningkatnya konsentrasi larutan madu lebah hutan yang diberikan maka akan menyebabkan tingginya kandungan zat aktif antibakteri yang terdapat dalam larutan tersebut sehingga kemampuan dalam menghambat bakteri akan semakin besar.

PENUTUP

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa berbagai konsentrasi larutan madu lebah hutan (*Apis dorsata*) konsentrasi 15%, 30%, 60% dan 90% dapat meningkatkan hambatan pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis* dominan gingivitis *in vitro* secara signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suwandi, T., 2010, *Perawatan Awal Penutupan Diastema Gigi Goyang Pada Penderita Periodontitis Kronis Dewasa*, Jurnal PDGI 59(3), 105-109.
2. Carranza, 2012, *Clinical Periodontology 11th Edition*, Singapore: ELSEVIER
3. Wahyukundari, Melok dan Aris., 2009, *Perbedaan Kadar Matrix Metalloproteinase-8 Setelah Scalling dan Pemberian Tetrasiklin Pada Penderita Periodontitis Kronis*, Jurnal PDGI, Vol. 58(1): Januari-April 1-6.
4. Utama, D.B.S., Arina, Y.M.D., Amin, M.N., 2014, *Pengaruh Ekstrak Daun Pepaya Terhadap Jumlah Sel Limfosit Pada Gingiva Tikus Wistar Jantan yang Mengalami Periodontitis*, e-Jurnal Pustaka Kesehatan vol. 2(no)1.
5. Newman, M.G., Takei, H.H. Klokkevold, P.R, Carranza, F.A., 2012, *Carranza's Clinical Periodontology*, 11th ed, Saunders Elseviers, China.
6. Kusumawardani, B., Pujiastuti, P., Sari, D.S., 2010, *Uji Biokimiawi Sistem API 20 A Mendeteksi Porphyromonas gingivalis Isolat Klinik dari Plak Subgingiva Pasien Periodontitis Kronis*. PDGI. 59(3): 110-14.
7. Harty, F.J., Ogston, R., 1995. *Farmakologi dan Terapi*. UI Press. Jakarta.
8. Eley, B.M., Soory, M., Manson, J.D., 2013 *Periodontics*, 6th ed, Saunders Elseviers, London, 235.

9. National Honey Board, 2010, *Honey health and Therapeutic Qualities*, 390. Lashley St., Longmont, Co., (0850501-6045) USA.
10. Adj, SUranto., 2004. *Khasiat dan Manfaat Madu Herbal*. Agromedia Pustaka Jakarta.
11. Ahuja, A., Ahuja., Annpoorna, Vipin, V., 2010, Apitherapy- A Sweet Approach to Dental Disease- Part I: Honey, *Journal of Advanced Dental Research*, I: 81-86.
12. Aurongzeb, M., Azim, M.K., 2011, Antimicrobial properties of natural honey: a review of literature, *Pak. J. biochem. Mol. Biol.*, 44(3):118-24.
13. Notoatmodjo, 2012. *Metodologi penelitian kesehatan*, Jakarta: PT Rineka.
14. Mundo, M.A., Padilla-Zakour, O.I., Worobo, R.W., 2004, Growth inhibition of foodborne pathogens and food spoilage organisms by selectraw honey. *Int JFood Microbiol*, 97:1-8.
15. Sabir, A., 2005, Aktivitas antibakteri flavonoid propolis *Trigona* sp terhadap bakteri *Streptococcus mutans* (in vitro), *Maj. Ked. Gigi* 38(3): 135-41.
16. McKenzie, R.M., Johnson, N.A., Aruni, W., Dou, Y., Masinde, G., Fletcher, H.M., 2012 Differential response of *Porphyromonas gingivalis* to varying levels and duration of hydrogen peroxide-induce stress, *Microbiology*, 158(10):2465-79.